Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/053129

International filing date: 26 November 2004 (26.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT

Number: PD2003A000286

Filing date: 27 November 2003 (27.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in

compliance with Rule 17.1(a) or (b)





PCT1=12004/052129

Ministero delle Attività Produttive

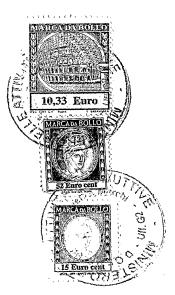
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

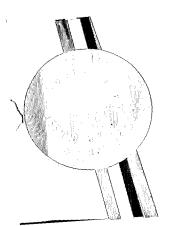
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: INVENZIONE INDUSTRIALE N. PD 2003 A 000286.

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.



ROMA II. 13 DIC. 2004



IL FUNZIONARIO

MO DI CARLO

AL MINISTERO D UFFICIO ITALIANO DOMANDA DI BREVET A. RICHIEDENTE (I)	DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE () BREVETTI E MARCHI – ROMA TTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBI	ANALYS CONTROL OF THE PROPERTY
1) Denominazione		The same of the sa
•	FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.r.1.	13 The state of th
Residenza	ABANO TERME	codice 101510000 #WE
Denominazione		codice 01510407442
Residenza		4 6
B. RAPPRESENTANTE cognome nome	E DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.	codice 120
denominazione studio	cod	fiscale O
via	, ui appartenenza	
	n. città	cap (prov)
C. DOMICILIO ELETTIV	LI LD LA ALVANCED KINPOLVMEDC C 1	(prov)
via PONTE DI	ELLA FABBRICA n. 3/B città ABANO TERME	1 1 1
D. TITOLO	classe proposta (sez/cl/scl) gruppo/sottogruppo / /	cap 35031 (prov) PD
" Nuove strut	tture composite multistant	
come nuovi	tture composite multistrato contenenti acido ia sostituti e innesti d'osso."	luronico e suoi derivati
ANTIQUE		
ANTICIPATA ACCESSIBI PUBBLICO	SI NO IXI SEISIANZA: DATA 1/1 1/1	Nº PROTOCOLLO
E. INVENTORI DESIGNAT	TI COGNOME nome	N° PROTOCOLLO
1) PASTORELLO) ANDREA 3)	ne nome
2) PRESSATO D	ANTELE 4)	
F. PRIORITA'	V	
nazione o esposizione	numero di domanda data di tra	_ OCIOGLIMIEM TO KISERVE
1)		S/R Data N° Protocolio
2)		·
G. CENTRO ABILITATO DI	I PACCOL TA COL TUDE DE	.
1	N RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione	
H. ANNOTAZIONI SPECIAI		
11. ANNO LAZIONI SPECIAL		
1	.LI	
	LI	
DOCUMENTAZIONE AL		SCIOGLIMENTO RISERVE
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV	LEGATA	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag.	LEGATA 1 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav	LEGATA 1 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav Doc. 3) RIS	LEGATA 1 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.pag. Doc. 3) RISS Doc. 4) RISS	LEGATA 1 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2)	LEGATA 1 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore	
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) IPROV n.tav Doc. 3) IRIS Doc. 4) IRIS Doc. 5) IRIS	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) IPROV n.tav Doc. 3) IRIS Doc. 4) IRIS Doc. 5) IRIS Doc. 6) IRIS	LEGATA 1 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione	N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione	
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) Doc. 3) Doc. 4) Doc. 5) Doc. 6) Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA	N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav Doc. 3) RIS Doc. 4) Doc. 5) Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) IPROV n.tav Doc. 3) IRIS Doc. 4) IRIS Doc. 5) IRIS Doc. 6) IRIS Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL CONTINUA SI/NO NO	LEGATA riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE €URO DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.pag. Doc. 3) RIS Doc. 4) RIS Doc. 5) RIS Doc. 5) RIS Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL I/I CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RIC	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) IPROV n.tav Doc. 3) IRIS Doc. 4) IRIS Doc. 5) IRIS Doc. 6) IRIS Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL // CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RIC CAMERA di COMMERCIO IN VERBALE DI DEPOSITO	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA I I FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI I PADOVA NUMERO DI DOMANDA PD 2003 A 2000205	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav Doc. 3) RIS Doc. 4) Doc. 5) Doc. 6) Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RIC CAMERA di COMMERCIO IN VERBALE DI DEPOSITO L'anno DUEM.	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI ID. ARTIG. AGRIC. DI PADOVA NUMERO DI DOMANDA PD 2003 A 000286 Il giorga Il giorga	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav Doc. 3) RIS Doc. 4) Doc. 5) Doc. 6) Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RIC CAMERA di COMMERCIO IN VERBALE DI DEPOSITO L'anno DUEM.	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA I FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) PADOVA CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI PADOVA NUMERO DI DOMANDA PD 2003 A 000286 ILATRE Il giorno VENTISETTE Il giorno VENTISETTE	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav Doc. 3) IRIS Doc. 4) IRIS Doc. 5) IRIS Doc. 6) IRIS Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RIC CAMERA di COMMERCIO IN VERBALE DI DEPOSITO L'anno DUEM il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO/ OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI D. ARTIG. AGRIC. DI	Data N° Protocollo
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2 PROV n.pag. Doc. 2) PROV n.tav Doc. 3) RIS Doc. 4) Doc. 5) Doc. 6) Doc. 7) 8) attestato di versamento, TOTAL COMPILATO IL CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RIC CAMERA di COMMERCIO IN VERBALE DI DEPOSITO L'anno DUEM.	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO/ OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI D. ARTIG. AGRIC. DI	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO/ OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI D. ARTIG. AGRIC. DI	confronta singole priorità
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) PADOVA CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO ST DI ARTIG, AGRIC, DI PADOVA PADOVA NUMERO DI DOMANDA PD 2003 A 000286 Il giorno VENTISETTE a(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n fogli aggiuntivi p	confronta singole priorità
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO/ OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI D. ARTIG. AGRIC. DI	Data N° Protocolio
DOCUMENTAZIONE AL n.esemplari Doc. 1) 2	LEGATA 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) lettera d'incarico, procura o riferimento a procura generale designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente LE EURO DUECENTONOVANTUNO / OTTANTA FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) PADOVA CHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO ST DI ARTIG, AGRIC, DI PADOVA PADOVA NUMERO DI DOMANDA PD 2003 A 000286 Il giorno VENTISETTE a(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n fogli aggiuntivi p	confronta singole priorità

PD 2003 A000 286

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCR	IZIONE E RIVE	INDICAZIONE	PROSPETTO A	
NUMERO DOMANDA NUMERO BREVETTO	REG. A DA	ATA DI DEPOSITO ATA DI RILASCIO	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _ / _ / _ _	
D. TITOLO			•	
" Nuove strutture composite multistrato contenenti acido ialuronico e suoi				
derivati come nuovi sostituti e inne	sti d'osso	o''.		
I. RIASSUNTO				

La presente invenzione descrive la preparazione e il relativo uso di nuove strutture composite multistrato contenenti acido ialuronico e suoi derivati associati a matrice di tessuto osseo demineralizzato e/o a ceramiche biocompatibili e bioriassorbibili, come nuovi sostituti e/o innesti d'osso in chirurgia spinale e/o chirurgia ortopedica generale ogni qual volta si renda necessario la rigenerazione/formazione di nuovo tessuto osseo.

M. DISEGNO



10,33 Euro



Descrizione di una invenzione industriale dal titolo "Nuove strutture composite multistrato contenenti acido ialuronico e suoi derivati come nuovi sostituti e innesti d'osso" della Fidia Advanced Biopolymers S.r.l. con sede in Via Ponte della Fabbrica, 3/B – 35031 Abano Terme (PD), nella persona del suo Presidente Dr. Emilio Mauri.

Inventori designati: Andrea Pastorello

Daniele Pressato PD 2003 A000286

OGGETTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive la preparazione e il relativo uso di nuove strutture composite multistrato contenenti acido ialuronico e suoi derivati associati a matrice di tessuto osseo parzialmente o totalmente demineralizzato e/o a ceramiche bicompatibili e bioriassorbibili, come nuovi sostituti e/o innesti d'osso in chirurgia spinale e/o in chirurgia ortopedica generale ogni qual volta si renda necessario la rigenerazione/formazione di nuovo tessuto osseo.

CAMPO DELL'INVENZIONE

Il "dolore di schiena" è una patologia che colpisce circa il 60% della popolazione con più di 65/70 anni, e circa un terzo d'essi devono poi essere sottoposti a chirurgia spinale.

Benché l'eziologia del mal di schiena non sia stata ancora del tutto chiarita, dati clinici ormai consolidati ne riconducono la causa ad un lento processo di degenerazione del disco intervertebrale.

Questo processo può essere dovuto a varie motivazioni:







- ad un'alterata attività metabolica;
- ad una riduzione del rifornimento di sostanze nutrienti;
- ad una diminuzione della vitalità cellulare;
- alla senescenza delle cellule dovuta principalmente all'età.

Attualmente, per il trattamento chirurgico della suddetta patologia, vengono principalmente utilizzate due procedure: l'asportazione del disco (discectomia) e la fusione delle due vertebre adiacenti (fusione intervertebrale).

La fusione delle vertebre consiste in una particolare tecnica chirurgica grazie alla quale più vertebre sono tra unite in modo tale da non permettere alcun movimento tra loro.

Questo tipo di fusione intervertebrale viene inoltre effettuato anche per altre patologie, quali:

- rottura di una o più vertebre;
- per la correzione di deformità spinali come, ad esempio, la scoliosi;
- in seguito all'asportazione del disco intervertebrale;
- per infezione e/o tumore che possono anche causare la degenerazione del corpo vertebrale;
- per il trattamento d'instabilità vertebrali che possono determinare lo slittamento delle vertebre l'una sull'altra.

 Questa circostanza viene chiamata "spondilolistesi", e può determinare la compressione delle radici dei nervi per cui, oltre

My .





al dolore, possono venire limitati anche i movimenti sia degli arti inferiori che superiori.

Esistono diverse tecniche e metodologie chirurgiche per determinare la fusione di due vertebre adiacenti, ma tutte comprendono l'introduzione/l'applicazione di un innesto d'osso generalmente tra le due vertebre, oppure di sostituti d'osso di varia natura, con forma e dimensioni diverse, come perni, spine o piccole armature sistemate tra lo spazio intervertebrale per prevenirne il collasso e promuoverne la fusione.

Infatti, le finalità della suddetta fusione sono le seguenti:

- mantenere i corretti piani di allineamento tra le due vertebre;
- mantenere e ricostruire lo spazio intervertebrale;
- produrre una solida fusione;
- eliminare il dolore se causato dalla compressione di una radice nervosa per slittamento di una vertebra sull'altra o per erniazione del disco.

E' noto che la fusione spinale può richiedere anche una fissazione supplementare della parte posteriore delle due vertebre, fissazione ottenuta grazie all'impiego di rigida strumentazione metallica di vario tipo e dimensione come viti, spine, coni, piatti, connettori intervertebrali di vario materiale filettato o meno (come, ad esempio, il titanio), per evitare lo slittamento delle vertebre tra loro con conseguente compressione e perdita di allineamento, mentre la fusione si instaura e si rafforza.

Suf-



The state of the s

Questi "devices" non sono riassorbibili per cui, generalmente, rimangono nel sito di impianto fino alla loro eventuale asportazione chirurgica, quando la fusione si è ormai completata.

Per molti anni il materiale utilizzato come innesto d'osso era di origine bovina, oppure era costituito da pezzetti di tibia, fibula, femore e cresta iliaca di origine autologa o eterologa, con una percentuale di fusione variabile dal 63 al 95%.

Il processo di fusione è similare a quello che avviene in seguito attuna frattura d'osso e non è visibile ai raggi X se non dopo 6 settimane dall'intervento.

La fusione delle vertebre può essere realizzata tra lo spazio intervertebrale, e/o anteriormente tra i due corpi vertebrali adiacenti, e/o posteriormente tra adiacenti processi traversi, lamine o tra altri elementi posteriori delle vertebre, a seconda della patologia che la suddetta chirurgia spinale intende risolvere.

Come precedentemente accennato, una solida fusione è generalmente raggiunta con innesti d'osso autologo o allologo, entrambi con specifici vantaggi e svantaggi.

Infatti, se di origine autogena, possono presentarsi problemi nel reperimento di un quantitativo sufficiente alla formazione di un adeguato innesto; se invece di natura allogena, avrà sicuramente minor potere osteoinduttivo.

Queste difficoltà hanno portato allo studio ed allo sviluppo di sostituti d'osso di origine sintetica, semisintetica e bioingegneristica, dunque





Land Water Land Decreases.

alla costruzione di matrici bi e tri-dimensionali osteoconduttive, cioè capaci di indurre la migrazione di cellule al loro interno per una loro successiva osteoinduzione.

La ricerca si è quindi focalizzata verso lo studio dei meccanismi fisiologici coinvolti nella riparazione e rigenerazione dell'osso.

L'osso è costituito da cellule immerse in una matrice extracellulare, il suo peso secco consiste in un 30-35% di matrice organica (formata da fibre di collagene e glicosaminoglicani tra cui l'acido ialuronico), e sostanze inorganiche (tra cui calcio fosfato, calcio e magnesio fluoruro) depositate tra le fibrille di collagene durante la fase di mineralizzazione.

Il metabolismo dell'osso è regolato da ormoni e fattori di crescita rilasciati prevalentemente da piastrine, da macrofagi, da fibroblasti oppure da altri tipi di cellule, ed include principalmente, ad esempio, proteine come BMP, TGF, PDGF, FGF, EGF, IGF e VEGF che possono svolgere sia un ruolo osteoinduttivo che angiogenetico nei confronti delle cellule mesenchimali del midollo osseo.

Particolari matrici tridimensionali sono state disegnate e sviluppate in diverse forme con differenti tipi di polimeri come, ad esempio, l'acido poli-L-lattico, l'acido poli-glicolico e l'acido poli-lattico-co-glicolico, per la formazione di scaffolds (eventualmente contenenti anche fattori trofici e/o osteoinduttivi) che possono favorire la migrazione al loro interno di cellule osteoprogenitrici per la rigenerazione/formazione di nuovo tessuto osseo (Boyan BD et al., Clin Plast

Suf-



Ladjo blane

Surg.1999,26(4):629-645; Ishaug SL et al., J Biomed Mater Res, 1997, 36(1):17-28).

Tuttavia, è noto come questi polimeri possano in realtà risultare tossici, in quanto degradandosi rilasciano acido lattico, ed inoltre, possono anche indurre una risposta infiammatoria e quindi inibire il processo di rigenerazione ossea.

Anche le ceramiche, come l'idrossiapatite, il calcio fosfato tribasico ed il calcio solfato, sono state ampiamente utilizzate nella rigenerazione ossea in quanto biocompatibili e potenzialmente osteoinduttive.

Risulta inoltre noto anche l'impiego di proteine (ed altre molecole) della matrice extracellulare per la formazione di strutture porose e/o fibrose (come, ad esempio, il collagene, la laminina, la fibronectina e l'acido ialuronico) che supportano la migrazione ed il differenziamento di osteoblasti poiché caricabili anche di fattori trofici osteoinduttivi.

Come già anticipato, i principali fattori trofici osteoinduttivi sono il BMP e il TGF, capaci di indurre le cellule staminali verso il differenziamento in osteoblasti e successivamente in osteociti.

Il BMP è stato inizialmente isolato da estratti d'osso demineralizzati, infatti, già nel 1965 si era dimostrato come queste matrici d'osso demineralizzate (MD) inducessero la formazione di nuove strutture ossee (Urist MR, Science 150: 893, 1965).

Ulteriori studi hanno successivamente chiarito il ruolo della BMP nella riparazione/formazione del tessuto osseo.

M

And here a supplied to supply with a supply with the supply wi

Nel 1990, studi clinici sulla fusione delle vertebre con l'utilizzo di carrier di vario tipo contenenti la BMP, in comparazione all'innesto d'osso autologo (Boden SD et al., Spine, 2000, 25(3):376-381), hanno evidenziato come la proteina determinasse un buon tasso di fusione con il conseguente aumento della stabilità meccanica delle vertebre fuse tra loro.

Il processo di produzione della MD consiste sostanzialmente nella polverizzazione di campioni d'osso in particelle di 70-450 μm di diametro per una successiva loro parziale o totale demineralizzazione con 0.5 N di HCL .

Questo processo permette il mantenimento totale o parziale della componente organica del tessuto osseo come tale, assicurando inoltre l'integrità delle proteine (e dunque dei fattori trofici) in esso contenuti. L'abilità dell'osso nel rigenerarsi, quando danneggiato, è dovuta alle seguenti sue peculiarità:

- capacità osteogenica;
- capacità osteoinduttiva;
- capacità osteoconduttiva.

In operazioni di chirurgia spinale, quest'ultima sua proprietà è legata alla presenza di uno scaffold fissato alle strutture che si devono fondere, che permette la migrazione e la distribuzione al suo interno sia di cellule osteoprogenitrici che vascolari.

E' noto come i migliori esempi di scaffold siano gli innesti d'osso autologhi e/o allologhi, matrici di osso demineralizzato, le ceramiche,

M.



And the state of t

i sostituti d'osso costituiti da molecole di matrice extracellulare (come, ad esempio, il collagene ed i glicosaminoglicani), anche se de conviamente, solamente gli innesti d'osso e la MD possono definirsi anche osteoinduttivi per la presenza intrinseca di fattori differenzianti.

La potenza osteogenica e osteoconduttiva dei sopraelencati scaffolds può essere notevolmente aumentata tramite l'introduzione al loro interno di cellule osteoprogenitrici, che possono derivare da:

- midollo osseo in toto;
- midollo osseo trattato per la preparazione di cellule mesenchimali purificate (ed eventualmente anche espanse in vitro);
- midollo osseo trattato per la preparazione di cellule mesenchimali espanse in vitro ed anche parzialmente differenziate verso l'induzione osteoblastica tramite l'utilizzo di fattori osteoinduttivi come, ad esempio, TGF β1 e BMP.

Diverse sperimentazioni scientifiche hanno già dimostrato la validità dell'utilizzo delle cellule mesenchimali autologhe e/o allologhe caricate in carriers/scaffolds diversi, o in matrici costituite da molecole della matrice extracellulare, o da polimeri sintetici e/o semi sintetici, o in ceramiche, eventualmente associati a fattori differenzianti, nella rigenerazione/formazione di nuovo tessuto osseo (Horwitz EM et al., Nat Med, 1999, 5(3):309-313; Gregory AH et al.,

My.



The Miller of the State of the

Neurosurg Focus, 2001, 10(4):1-5; Pilitsis JG et al., Neurosurg Focus, 2002, 13(6):1-6).

Per i suddetti motivi, sono noti molteplici tipologie d'innesto d'osso da utilizzare sia in chirurgia <u>ortopedica spinale</u> sia in quella <u>neuro-maxillofacciale</u>, <u>dentale</u>, nella chirurgia ortopedica della <u>spalla</u>, della <u>mano</u>, del <u>piede</u>, in <u>chirurgia oncologica</u> e in tutte quelle patologie in cui è necessaria la rigenerazione/formazione di nuovo tessuto osseo (e dunque, anche in patologie dove si renda indispensabile una fusione tra due ossa adiacenti), come negli esempi che vengono di seguito elencati:

- polvere d'osso demineralizzato e liofilizzato in semplice mistura con glicerolo; (US 5,073,373);
- idrogeli costituiti da acido ialuronico o chiosano cross-linkati ad alto peso molecolare, contenenti particelle d'osso demineralizzato ed, eventualmente, anche la BMP (US 6,326,018);
- matrici biodegradabili, porose, tridimensionali, contenenti una rete di fibre costituite da polimeri mineralizzati come il collagene, immerse in altre polimeri (come le cellulose, l'acido ialuronico, il chiosano ed altri d'origine sintetica), e eventualmente contenenti anche cellule del midollo osseo (US 5,776,193);
- innesti costituiti da scaffolds porosi compositi, comprendenti materiali idrofilici come il collagene, i glicosaminoglicani ed

M.



Man and a second of the second

altri polimeri sintetici e/o semisintetici, per la veicolazione di proteine come il BMP (EP 0784985);

- sostituti d'osso costituiti da una matrice organica d'osso demineralizzato successivamente trattata con glicosaminoglicani, contenete anche fattori osteoinduttivi per la rigenerazione ossea (US 6,165,487);
- sostituti d'osso artificiali formati principalmente da collagene
 in matrici di calcio solfato (US5,425,769);
- sostituti d'osso composti da matrici ossee demineralizzate e poloxamer come carrier;
- matrici porose sintetiche comprendenti polimeri come il collagene e i glicosaminoglicani cross-linkati ex vivo, contenenti anche proteine osteogeniche ed agenti solidificanti come la metilcellulosa (US 6,468,308);
- innesti d'osso costituiti da particelle d'osso demineralizzate,
 veicolate da un carrier comprendente acido ialuronico assieme
 a materiale cellulare ed, eventualmente, anche a fattori trofici
 (US 2002/0197242);
- devices costituiti da macrostrutture tridimensionali di acido D,D,L,L-polilattico con microstrutture di acido ialuronico per veicolare la proteina BMP (J. Biomed. Matter. Res. 1999, Spring 48(1):95);

Syl



The face in an end to the animals and.

osteoimpianti formati da matrici porose tridimensionali simili a strutture spugnose, costituite da particelle d'osso demineralizzato (WO 02/05750).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione sono nuovi sostituti/innesti di tessuto osseo del tutto innovativi poiché sia osteoconduttivi che osteoinduttivi, capaci quindi di indurre il processo di osteogenesi cellulare.

I nuovi sostituti/innesti d'osso che l'Applicante intende rivendicare presentano le seguenti caratteristiche:

- sono biodegradabili e non producono alcuna sostanza che può determinare tossicità o elicitare una risposta infiammatoria da parte dell'organismo ospite;
- sono osteoconduttivi in quanto costituiti da strutture bi e/o
 tri-dimensionali capaci di favorire al migrazione di cellule al
 loro interno con una conseguente rapida fibrovascolarizzazione
 da parte del tessuto circostante;
- possono essere caricati da componenti cellulari del midollo osseo, oppure da cellule mesenchimali purificate (eventualmente espanse in vitro) non differenziate, oppure parzialmente o completamente differenziate, in vitro, in osteoblasti e/o osteociti;
- possono contenere sostanze farmacologicamente e/o biologicamente attive come, ad esempio, antibiotici, farmaci

M.



Marie Sall Marie Sall

anti-infiammatori steroidei e non, anti-neoplastici, citotossici e/o citostatici, antivirali, citochine e vitamine;

risultano osteoinduttivi sia grazie a loro intrinseche peculiarità sia in seguito alla possibilità di essere caricati con ormoni, con fattori trofici che stimolano la proliferazione cellulare e/o con fattori che invece favoriscono il differenziamento cellulare, o entrambi;

- sono modellabili, adattabili a diverse forme con diverse dimensioni, per cui risultano applicabili chirurgicamente in ogni sito che ne richieda l'impianto;
- sono fissabili con filo chirurgico e/o incollabili con fibrina,
 oppure mediante l'utilizzo di altri collanti naturali o sintetici, o
 con l'impiego di polimeri come l'acido ialuronico e i suoi derivati.

Questi sostituti/innesti d'osso risultano, inoltre, chirurgicamente applicabili anche in campi diversi dell'ortopedia come, ad esempio, quelli di seguito elencati:

- in chirurgia spinale;
- in chirurgia maxillo-facciale;
- nella chirurgia della spalla, della mano e del piede;
- in chirurgia dentale;
- in chirurgia oncologica (nel caso di resezione e/o svuotamento di tessuto osseo);









- in tutti i tipi di chirurgia ortopedica che richiedono la formazione di nuovo tessuto osseo per rigenerare un tessuto osseo danneggiato o chirurgicamente asportato;
- in tutti i tipi di chirurgia ortopedica che richiedono la fusione di due ossa adiacenti e dunque la formazione di nuovo tessuto osseo.

Le operazioni che in chirurgia ortopedica spinale possono richiedere l'applicazione dell'innesto d'osso oggetto della presente invenzione, sono di seguito elencate:

- fusione di due corpi vertebrali tra loro adiacenti per frattura/rottura di uno di loro;
- fusione di due corpi vertebrali adiacenti per la correzione di deformità spinali;
- fusione di due corpi vertebrali dopo discectomia;
- fusione di due corpi vertebrali adiacenti come risoluzione chirurgica al processo di slittamento di una vertebra sull'altra con conseguente compressione delle radici dei nervi;
- riempimento di uno o più corpi vertebrali svuotati chirurgicamente in seguito ad infezione e/o tumore (che possono causare la degenerazione dell'osso vertebrale), e successiva fusione dei due corpi vertebrali adiacenti.

Tutte le modalità d'innesto d'osso/fusione d'osso sopra elencate, possono avvenire tramite l'introduzione del suddetto innesto <u>tra</u> le due vertebre adiacenti oppure <u>anteriormente</u> e/o <u>posteriormente</u>, in



The Englanding Commence set

relazione alla patologia che si vuole chirurgicamente risolvere, come precedentemente descritto.

I componenti principali presenti nei nuovi sostituti/innesti d'osso oggetto della presente invenzione, sono l'acido ialuronico (HA) e/o i suoi derivati, in associazione con MD oppure con idrossiapatite e/o con sali di calcio fosfato tribasico, oppure, eventualmente, con granuli e/o polveri d'osso autologo e/o allologo e/o d'origine animale, L'HA è un etero-polisaccaride composto da residui alternati di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosammina. E' un polimero a catena lineare con peso molecolare che può variare tra 50.000 e 13 x 106 Da, a seconda della fonte dalla quale viene ottenuto e dai metodi di preparazione impiegati. E' presente in natura nei gel pericellulari, nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo degli organismi vertebrati (dei quali rappresenta uno dei componenti principali), nel fluido sinoviale delle articolazioni, nell'umor vitreo e nel cordone ombelicale.

L'HA gioca un ruolo importante nell'organismo biologico, come supporto meccanico delle cellule di molti tessuti come la pelle, i tendini, i muscoli e la cartilagine.

L'HA utilizzato nella presente invenzione può derivare da qualsiasi fonte, ad esempio, per estrazione da creste di gallo (brevetto europeo n. 0138572 B1), per via fermentativa (domanda di brevetto europea n. 0716688), o per via tecnologica (domanda di brevetto italiana n. PD94A000042) ed avere un peso molecolare compreso tra i 400 e





3x106Da, in particolare tra 1x 105Da e 1x 106Da, ancor più in particolare tra 200.000 e 750.000 Da.

I derivati dell'HA che possono essere utilizzati nella formazione dei sostituti/innesti d'osso oggetto della presente invenzione, sono di seguito elencati:

- 1) HA salificato con basi organiche e/o inorganiche;
- 2) Hyaff®: esteri dell'HA con alcoli della serie alifatica, aralifatica, cicloalifatica, aromatica, ciclica ed eterociclica, con una percentuale di esterificazione che può variare a seconda del tipo e della lunghezza dell'alcool usato, preferibilmente tra il 50 e il 100%, mentre la restante percentuale di HA non esterificata può essere salificata con basi organiche e/o inorganiche (brevetto europeo n. 0216453 B1);
- 3) Hyadd™: ammidi dell'HA con ammine della serie alifatica, aralifatica, cicloalifatica, aromatica, ciclica ed eterociclica, con una percentuale di amidazione dal 0,1 al 15%, mentre la restante percentuale di HA non sottoposta ad amidazione può essere salificata con basi organiche e/o inorganiche (domanda di brevetto europea pubbl. n. 1095064);
- 4) Derivati O-solfatati dell'HA fino al 4° grado di solfatazione (brevetto europeo n. 0702699 B1);
- 5) ACP[®]: esteri interni dell'HA con una percentuale di esterificazione non superiore al 20%, preferibilmente tra lo 0.05 e il 5% di esterificazione, mentre la restante percentuale



trents in the second

di HA non esterificata può essere salificata con basi organiche e/o inorganiche (brevetto europeo n. 0341745 B1);

- 6) Deacetilati dell'HA: derivano dalla deacetilazione della frazione.

 N-acetil-glucosamina con una percentuale di deacetilazione,
 preferibilmente tra lo 0,1 e il 30%, mentre tutti i gruppi
 carbossilici dell'HA possono essere salificati con basi organiche
 e/o inorganiche (domanda di brevetto internazionale PCT n.

 WO 02/18450);
- 7) Hyoxx™: derivati percarbossilati dell'HA ottenuti dall'ossidazione dell'ossidrile primario della frazione N-acetil-glucosamina con grado di percarbossilazione tra lo 0,1 e il 100% e, preferibilmente, tra il 25 e il 75%. Tutti i gruppi carbossilici dell'HA possono essere salificati con basi organiche e/o inorganiche (domanda di brevetto internazionale PCT n. WO 02/18448).

I derivati dell'HA precedentemente elencati che risultano particolarmente importanti nel processo di formazione dei nuovi innesti d'osso, sono gli esteri dell'acido ialuronico, preferibilmente l'estere benzilico con una percentuale d'esterificazione tra il 50 e il 100%, e più preferibilmente tra il 75 e il 100%.

È noto come l'HA, principale componente della matrice extracellulare, attraverso il suo recettore di membrana CD44 moduli molti e diversi processi relativi alla fisiologia e alla biologia della cellula come, ad esempio, la proliferazione, la migrazione, il differenziamento cellulare







TOM ADMINISTRAÇÃO PROPOSIVAMENTO A.A.

e l'angiogenesi, e come svolga altresì altre funzioni come l'idratazione dei tessuti e la lubrificazione delle articolazioni.

Inoltre, è noto come frazioni di HA a basso peso molecolare posseggano un forte potere osteoinduttivo nei confronti delle cellule mesenchimali (brevetto europeo n. 0637245 B1) e come, per questo motivo, spesso l'HA sia stato formulato in composizioni farmaceutiche (come le paste riempitive) eventualmente anche in associazione a sostanze farmaceuticamente attive e granuli d'osso naturali o artificiali, per promuovere la crescita e la rigenerazione del tessuto osseo danneggiato (brevetto europeo n. 0637254 B1).

Risulta noto anche l'utilizzo dei derivati dell'HA nella formazione di fibre (brevetto europeo n. 0618817 B1) che, lavorate a non-tessuto costituiscono una matrice tri-dimensionale utilizzabile soprattutto in campo dermatologico (nel processo di cicatrizzazione), grazie alla elevata capacità chemiotattica dell'HA che favorisce un forte richiamo cellulare nel suo sito d'applicazione.

Questi non-tessuti a base di derivati dell'acido ialuronico, nel caso in cui le cellule richiamate siano successivamente destinate a differenziarsi in osteoblasti, possono dunque essere definiti come osteoconduttivi.

Le suddette strutture tri-dimensionali possono essere caricate da cellule mesenchimali e mantenute in vitro per un tempo necessario a favorire la proliferazione e/o il differenziamento cellulare (brevetto europeo n. 0863776 B1).



Files Committee Continuents and

I nuovi sostituti/innesti d'osso oggetto della presente invenzione sono strutture composite multistrato, costituite prevalentemente da acido ialuronico e suoi derivati in associazione con idrossiapatite e/o calcio fosfato tribasico, e/o con MD, e/o con granuli d'osso autologo, allologo oppure d'origine animale.

Vengono definite multistrato poiché configurate almeno da 2, preferibilmente 3, <u>strati</u> disposti a "sandwich" per racchiudere al suo interno una <u>matrice</u> formata dai materiali sopra descritti assemblati e lavorati in differente maniera.

Il componente principale che costituisce gli <u>strati</u> sopra descritti è un derivato dell'acido ialuronico (precedentemente elencati), preferibilmente un derivato estereo, ancor più preferibilmente l'estere benzilico con una percentuale d'esterificazione dal 50 al 100%, più preferibilmente dal 75 al 100%, configurato come di seguito elencato:

- materiale lavorato a non-tessuto, come descritto nel brevetto europeo n. 0618817 B1, comprendente fibre dell'estere dell'acido ialuronico (eventualmente anche associato ad altri polimeri naturali ed a loro derivati come, ad esempio, il collagene e la cellulosa, o sintetici come, ad esempio, l'acido poli-lattico, poli-glicolico, e l'acido poli-caprolattone);
- materiale lavorato a tessuto comprendente fibre costituite dell'estere dell'acido ialuronico, eventualmente poi immerso in soluzione di HA secondo il brevetto europeo n. 0625056 B1;





esteri e/o altri derivati dell'HA lavorati per la formazione di membrane e pellicole compatte, oppure forate (brevetto europeo n.0462426 B1), porose o microporose.

La <u>matrice</u> interna alla struttura rivendicata dalla presente Applicante, può essere costituita da 2 o più componenti e presentarsi, dunque, come un'associazione composita di materiali che vengono di seguito elencati e descritti:

- HA sale sodico, con peso molecolare da 30 KDs a 1,5 X 10³
 KDs, preferibilmente da 200 KDs a 750 KDs;
- derivati dell'HA come gli esteri (Hyaff), gli esteri interni (ACP), i derivati percarbossilati (Hyoxx), le amidi (Hyadd), i solfatati e i deacetilati dell'acido ialuronico. I suddetti derivati possono essere lavorati in forma di fibre, di polveri, di microsfere, di spugne, di paste, di gel e di granuli;
- matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzata (MD);
- biodegradabili, biocompatibili e bioriassorbibili come, ad esempio, l'idrossiapatite, il calcio fosfato tribasico ed il calcio solfato;
- granuli e/o polveri d'osso di natura autogena, allogena oppure d'origine animale, di diversa forma e dimensione.

I suddetti materiali possono venire associati tra loro in molteplici e differenti modi:





- 1) spugne costituite preferenzialmente dall'estere benzilico dell'acido ialuronico (brevetto europeo n. 0216453 B1) con una percentuale d'esterificazione dal 70 al 100%, contenenti al loro interno granuli o polveri d'osso autologo e/o allologo e/o d'origine animale, oppure granuli o altre strutture bi o tridimensionali costituite da ceramiche biodegradabili oppure, infine, spugne contenenti MD.
- 2) Spugne di cui al punto 1, sottoposte a successivo trattamento di rivestimento esterno (ed interno ad ogni sua porosità) con HA e/o suoi derivati in forma di sottile pellicola e/o spugna, per favorire l'ingresso, la distribuzione e l'adesione delle cellule che migreranno all'interno della spugna quando caricata dalle suddette cellule.
- 3) Spugne formate dagli esteri interni dell'HA (ACP) contenenti al loro interno granuli e/o polveri d'osso autologo e/o allologo e/o d'origine animale, oppure costituiti da ceramiche biodegradabili oppure, infine, spugne di ACP contenenti MD.
- 4) Granuli, sfere, polveri e/o strutture bi e tri-dimensionali di diversa forma e dimensione costituite da ceramiche biodegradabili rivestite/inglobate da uno strato di HA successivamente fatto cross-linkare per formare il suo estere interno (ACP) che così ricoprirà tutte le strutture ceramiche sopra descritte.









- 5) Paste e/o geli costituiti da derivati dell'HA contenenti al loro interno polveri e/o granuli d'osso autologo e/o allologo e/o d'origine animale, oppure granuli o altre strutture bi o tridimensionali costituite da ceramiche biodegradabili oppure, infine, paste e/o geli contenenti MD.
- 6) Fibre costituite dall'estere benzilico dell'HA (eventualmente anche associato ad altri polimeri naturali ed a loro derivati come, ad esempio, il collagene e la cellulosa, o sintetici come, ad esempio, l'acido poli-lattico, poli-glicolico, e l'acido poli-caprolattone) con una percentuale d'esterificazione dal 50 al 100%, preferibilmente al 75% (Hyaff 11p75), in associazione con MD ed acido ialuronico, preferibilmente sale sodico, per la formazione di una pasta compatta come matrice da inserire tra due strati descritti precedentemente. La matrice può essere anche imbibita di una soluzione di Hyaff, per una sua maggiore compattezza con gli strati che la conterranno nella configurazione finale a "sandwich". La percentuale di fibre di Hyaff 11p75 nella suddetta matrice può variare dal 10 al 50%, preferibilmente dal 14 al 24%. La percentuale di MD nella composizione della matrice può variare dal 50 al 90%, preferibilmente dal 60 all'80%. L'acido ialuronico presente nella composizione finale può avere un peso molecolare compreso tra i 200 e i 750 KDs, preferibilmente tra i 500 e i



Fig. 1200 on the to consider the said.

Fig. 1866 Milliand

When Milliand

700 KDs, e essere presente con una percentuale variabile dallo 0,1 al 40%, preferibilmente tra il 5 e il 10%.

Tutte le matrici sopra elencate e descritte, possono essere successivamente immerse in polimeri di varia natura per l'ottenimento di una maggiore compattezza della matrice finale e per il loro fissaggio allo/agli strati esterni del"sandwich".

I polimeri migliori scelti per un'ottimale imbibizione e fissazione, sono i seguenti:

- Hyaff 11 con una percentuale d'esterificazione da 55 al 100%;
- colla di fibrina,
- polimeri fotocross-linkabili (domanda internazionale di brevetto
 n. WO 03/076475),
- collagene e derivati.

Tutte le matrici di cui sopra, nel caso in cui siano stati utilizzati polimeri termoplastici come, ad esempio, l'acido poli-lattico e poliglicolico o come, ad esempio, l'acido poli-caprolattone, possono essere anche fissate allo/agli strato/i precedentemente descritti tramite un processo di termofissaggio dei bordi esterni per evitare l'eventuale apertura del "sandwich".

Nel caso, invece, non siano stati utilizzati polimeri termoplastici, le matrici possono essere sottoposte ad agugliatura assieme ai rispettivi strati che le racchiudono, cioè ad un processo di ago-trattamento (brevetto europeo n. 0618817 B1) che può coinvolgere solo i bordi esterni del "sandwich" oppure tutta la struttura multistrato; nel caso



to die see also established and see also established and see also established and see also established and see

in cui siano stati utilizzati polimeri termoplastici, l'agugliatura può avvenire anche a caldo per creare punti di fusione tra le diverse fibre. Infine, queste strutture possono essere anche cucite con filo da sutura a base di Hyaff o di altro polimero biocompatibile e bioriassorbibile.

Le strutture composite multistrato oggetto della presente invenzione possono essere configurate anche come strutture tridimensionali "a sacchetto" poiché preparate per il riempimento di corpi vertebrali svuotati chirurgicamente in seguito ad infezione e/o tumore, oppure preparate per il loro utilizzo in tutti i tipi di chirurgia ortopedica che richiedono la formazione di nuovo tessuto osseo per la rigenerazione di tessuto danneggiato o chirurgicamente asportato.

Tutte le nuove strutture composite (precedentemente descritte) possono essere caricate con cellule del midollo osseo prelevato dal paziente direttamente in sala operatoria nello stesso momento in cui viene sottoposto a quella particolare operazione di chirurgia ortopedica che richiede la loro applicazione, oppure, qualche giorno prima del suddetto impianto per permettere la purificazione e l'espansione in vitro delle cellule mesenchimali contenute nel midollo, che così possono essere caricate nella struttura in oggetto indifferenziate e/o parzialmente o completamente differenziate in osteoblasti/osteociti.



Provide North Market St.

In alternativa, le suddette nuove strutture composite possono essere caricate anche con cellule di midollo osseo allologo, eventualmente purificate, espanse ed differenziate in vitro.

A scopo puramente descrittivo e non limitativo vengono riportati alcuni esempi di preparazione delle strutture composite multistrato oggetto della presente invenzione:

Esempio 1

Preparazione delle pellicole compatte costituite da Hyaff 11 come strato/i esterni delle nuove strutture composite multistrato

Si prepara 1 litro di soluzione di Hyaff 11 in DMSO (brevetto europeo n. 0216453 B1) con concentrazione di 150 mg/ml.

Con una pompa dosatrice ad ingranaggi, la suddetta soluzione viene fatta passare attraverso un estrusore avente una fenditura di lunghezza pari a 20 cm e spessore di 200 μ m; l'estrusore è immerso in un bagno coagulante costituito da 10 litri di etanolo-acqua in rapporto 90:10.

Il film solido che si forma è fatto poi passare in due successivi bagni rispettivamente di etanolo-acqua in rapporto 80:20 e di solo etanolo. Infine, il film viene essiccato e tagliato a seconda delle dimensioni richieste.





The state which the second was the same of the state of the same o

Esempio 2

Preparazione di spugne di Hyaff 11 contenenti granuli di idrossiapatite e/o MD e/o altre differenti ceramiche biocompatibile e biodegradabili 230 g. di cristalli di cloruro di sodio aventi granulometria compresa tra 200 e 350 μ m vengono miscelati con 6.6 g. di acido citrico articolato con granulometria inferiore a 200 μ m e con 8,5 g. di sodio bicarbonato articolato con granulometria compresa tra 140 e 400 μ m.

Alla miscela sono poi aggiunti 20 g. di idrossiapatite riassorbibile in granuli di dimensione pari a 200-250 µm (oppure di dimensioni maggiori), e/o MD e/o calcio fosfato tribasico e/o calcio solfato.

Alla suddetta miscela di sali vengono successivamente aggiunti 60 ml di una soluzione di Hyaff 11 in DMSO con concentrazione di 180 mg/ml, e si mescolano i componenti per almeno 1 ora.

La pasta così ottenuta viene livellata per formare superfici piane aventi, ad esempio, dimensione 5x15 cm, con spessore, ad esempio, da 2 a 5 mm, preferibilmente di 3 mm, quindi queste superfici vengono cosparse con una miscela di sali costituita da:

- 100 g. di NaCl particolato con granulometria inferiore a 200 μm,
- 38-40 g. di acido citrico particolato con granulometria inferiore a 200 μm,
- 50-55 g. di sodio bicarbonato particolato con granulometria inferiore a 200 μm.



The second of th

Successivamente il prodotto così ottenuto viene immerso per almeno 1 ora in una soluzione costituita da acqua-etanolo in rapporto 70:30. Il prodotto viene poi lavato ripetutamente in acqua per la completa eliminazione del cloruro di sodio (NaCl); successivamente, le spugne così ottenute sono essiccate attraverso il processo di liofilizzazione.

Esempio 3

Preparazione di spugne di Hyaff 11 contenenti granuli di idrossiapatite successivamente rivestite/inglobate da Hyaff 11

Dopo la preparazione delle spugne come descritto in Esempio 2, il prodotto (prima del processo di liofilizzazione) viene immerso in 1 litro di soluzione costituita da Hyaff 11 esterificato per il 50% (Hyaff 11p50) in acqua con concentrazione pari a 9 g./l. Successivamente la suddetta soluzione viene de-pressurizzata con pompa a vuoto mantenendo una pressione inferiore a 800 mbar per almeno 0,5 minuti prima di riportarla a pressione ambiente.

Questo ciclo deve essere ripetuto almeno 5 volte.

Il materiale ottenuto viene poi essiccato per liofilizzazione.

Esempio 4

Preparazione di matrici composite di idrossiapatite e/o di strutture ossee, contenenti/inglobanti acido ialuronico cross-linkato (ACP)

Si solubilizzano 1,9-2 g. di acido ialuronico salificato con fenil trimetil-ammonio in 27-30 ml d'acqua.

Un numero variabile (da 12 a 18) di idrossiapatite riassorbibile e porosa e/o di strutture ossee (con dimensione, ad esempio, di



She Assured

10x10x10 mm), viene disposta in un unico vassoio per poter contenere la soluzione di acido ialuronico, preparata come sopra descritto, che deve essere versata sopra l'idrossiapatite per sommergerla completamente.

La suddetta soluzione contenente l'idrossiapatite e/o di derivati di tessuto osseo viene de-pressurizzata con pompa a vuoto mantenendo una pressione inferiore a 600 mbar per almeno 0,5 minuti.

Il ciclo descritto sopra deve essere ripetuto almeno 5 volte.

Successivamente si procede con il processo di liofilizzazione come di seguito descritto:

- si raffredda il prodotto ottenuto a -4 °C
- si procede ad una seconda fase di raffreddamento per avere una temperatura di almeno -25 °C
- dopo aver depressurizzato la camera di liofilizzazione ad una pressione inferiore a 10 mbar, si riscalda il prodotto ottenuto fino ad una temperatura di 30 °C per la completa eliminazione dell'acqua contenuta inizialmente in esso.

Il prodotto ottenuto dopo liofilizzazione viene collocato in un reattore di vetro, munito di refrigerante, al quale sono aggiunti 150 ml di acetone e 1 g. di CMPJ (cloro-metil-piridiniumioduro).

Si riscalda a 62 °C per 12 ore, per ottenere un prodotto costituito da pezzetti di idrossiapatite inglobati/rivestiti in una spugna di acido ialuronico cross-linkato (ACP) che deve essere successivamente sottoposta a lavaggio in acetato d'ammonio al 3%, etanolo, in cloruro



Market Constitution of the Constitution of the

di sodio al 3%, ed, infine, nuovamente in etanolo/acqua per eliminare completamente il cloruro di sodio.

Il prodotto viene poi essiccato in corrente d'azoto per almeno 8 ore, e successivamente posto sottovuoto per almeno 8 ore.

Esempio 5

Preparazione di matrici composite contenenti acido ialuronico associato a MD e/o idrossiapatite e/o a ceramiche biocompatibili e biodegradabili

Si prepara una soluzione costituita da 375 mg di acido ialuronico in 25 ml di tampone fosfato a pH 7,2.

La soluzione viene mescolata con 8 grammi di MD e/o di idrossiapatite e/o di altre ceramiche biocompatibili e biodegradabili aventi la forma di granuli con una granulometria pari a 2mm.

La matrice così formata è versata in un vassoio di dimensioni 10×10 cm per la successiva sua liofilizzazione.

Il prodotto spugnoso così ottenuto viene interposto tra due strati di non tessuto costituito da fibre di Hyaff11p80.

La struttura multistrato è poi sottoposta al processo di agugliatura (ago-trattamento, come descritto nel brevetto europeo n. 0618817 B1), per permettere e favorire l'unione tra i due strati di non tessuto e la matrice al loro interno.

Esempio 6

Preparazione di strutture composite multistrato nella loro fase finale di assemblaggio e fissazione tra matrici-strati esterni



THE ASTRACES RIOPOLINIERS OF

Dopo aver preparato la matrice (come da esempio 2, 3 e 4), viene bagnata con etanolo e sopra le superfici è steso un sottile strato di Hyaff 11 in DMSO con concentrazione pari a 50 mg/ml.

Sulle superfici preparate in questo modo viene successivamente steso lo strato esterno scelto (non tessuto, oppure tessuto o pellicola preferibilmente di Hyaff 11), esercitando sopra di esso una leggera pressione.

Il prodotto viene poi immerso in un bagno d'etanolo-acqua 80:20 per 1 ora e poi lavato ripetutamente con etanolo puro.

Il composito finale è lavato in acqua ed essiccato per liofilizzazione.

Esempio 7

Preparazione di strutture composite multistrato "a sandwich", la cui matrice interna contiene Hyaff, acido ialuronico e MD

3.6 g. di fibre di Hyaff 11p75 vengono mescolati per almeno 10 minuti con 84 cc di una soluzione costituita da acido ialuronico in soluzione acquosa con concentrazione pari a 18-19 mg/ml.

Alla suddetta miscela sono aggiunti 20 g. di granuli di MD e il tutto viene impastato per almeno 15 minuti.

La pasta così ottenuta viene successivamente livellata per la formazione di quadrati aventi dimensione, ad esempio, pari a 10x10 cm con spessore di 2-3 mm.

La matrice interna così formata è interposta tra 2 strati di Hyaff 11, lavorato a non-tessuto oppure lavorato a tessuto, aventi uguali



A CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF A

dimensioni ed il prodotto composito multistrato ottenuto viene calandrato ed, infine, liofilizzato.

I pezzi liofilizzati possono essere tagliati nelle dimensioni desiderate.

A questo punto, i suddetti pezzi possono essere sottoposti ai seguenti procedimenti, l'uno alternativo all'altro:

- ciascuno di loro può essere immerso in una soluzione di Hyaff
 11p75 in DMSO con concentrazione pari a 20-25 mg/ml per alcuni minuti.
- 2) I bordi di ciascun pezzo possono essere imbibiti con una soluzione di Hyaff 11 in DMSO (con concentrazione pari a 30-40 mg/ml) e successivamente immersi in un bagno di etanolo per almeno 10 minuti.

Sia i pezzi trattati come da punto 1 sia quelli trattati come da punto 2, vengono lavati per 2 volte per almeno 1 ora (in agitazione meccanica) con 1 litro di soluzione formata da etanolo ed acqua in rapporto 80:20, poi con etanolo puro ed, infine, essiccati.

Esempio 8

Preparazione di strutture composite multistrato "a sacchetto"

3.6 g. di Hyaff 11p75 fibre vengono mescolati per almeno 10 minuti con 84 cc di una soluzione costituita da acido ialuronico in soluzione acquosa con concentrazione pari a 18-19 mg/ml.

Alla suddetta miscela sono aggiunti 20 g. di granuli di MD e il tutto viene impastato per almeno 15 minuti.



A STATE OF THE PARTY OF THE PAR

La pasta così ottenuta viene inserita in una struttura tubulare lavorata a tessuto, costituita preferibilmente da Hyaff 11, ed essiccata tramite liofilizzazione.

I bordi sono poi bagnati da una soluzione di Hyaff 11 in DMSO avente concentrazione pari a 35 mg/ml, per essere successivamente immersi in un bagno d'etanolo per almeno 10 minuti.

Il prodotto ottenuto è lavato in etanolo-acqua in rapporto 80:20 per almeno 1 ora, nuovamente in etanolo puro ed, infine, essiccato.

Essendo l'invenzione così descritta, è chiaro che questi metodi possono essere modificati in vari modi. Tali modificazioni non sono da considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte le modifiche che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

- 1) Strutture composite multistrato costituite da acido ialuronico e/o suoi derivati comprendenti matrice d'osso demineralizzato e/o ceramiche biocompatibili e biodegradabili e/o osso autologo o allologo o d'origine animale.
- 2) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui i derivati comprendono gli esteri dell'acido ialuronico.
- 3) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui i derivati comprendono gli esteri interni dell'acido ialuronico con una percentuale di esterificazione interna non superiore al 20%.



4) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui i derivati comprendono le amidi dell'acido ialuronico con una

5) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui i derivati comprendono i derivati O-solfatati dell'acido ialuronico.

percentuale di amidazione non superiore al 15%.

- 6) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui i derivati comprendono i deacetilati dell'acido ialuronico con una percentuale di deacetilazione non superiore al 30%.
- 7) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui i derivati comprendono i percarbossilati dell'acido ialuronico.
- 8) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 2 in cui i derivati comprendono l'estere benzilico dell'acido ialuronico.
- 9) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui le ceramiche biocompatibili e biodegradabili comprendono idrossiapatite e/o calcio fosfato tribasico e/o calcio solfato.
- 10) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui la matrice d'osso è parzialmente demineralizzata.
- 11) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 in cui la matrice d'osso è totalmente demineralizzata.
- 12) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 1 costituite da uno o più strati esterni associati o contenenti una matrice interna.









- 13) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 1-8 e 12 in cui lo strato esterno è costituito da derivati dell'acido ialuronico.
- 14) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 13 in cui il derivato è l'estere dell'acido ialuronico.
- 15) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 14 in cui l'estere dell'acido ialuronico è l'estere benzilico.
- 16) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 15 in cui l'acido ialuronico è esterificato dal 75 al 100%.
- 17) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 15-16 in cui l'estere benzilico è lavorato in forma di fibra per la formazione di un non-tessuto.
- 18) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 17 in cui le fibre dell'estere dell'acido ialuronico possono comprendere e/o essere associate a polimeri naturali e/o a loro derivati.
- 19) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 17 in cui le fibre dell'estere dell'acido ialuronico possono comprendere e/o essere associate a polimeri sintetici e/o a loro derivati.
- 20) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 15-16 in cui l'estere benzilico è lavorato in forma di fibra per la formazione di un tessuto.
- 21) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 15-16 in cui l'estere benzilico è lavorato in forma di membrana o pellicola compatta.



- 22) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 15-16 in cui l'estere benzilico è lavorato in forma di membrana o pellicola porosa o microporosa.
- 23) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna comprende acido ialuronico e/o suoi derivati e matrice d'osso demineralizzato e/o ceramiche biocompatibili e biodegradabili e/o osso autologo o allologo o d'origine animale.
- 24) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 23 in cui i derivati dell'acido ialuronico possono essere scelti in un gruppo che comprende gli esteri, gli esteri interni, le amidi, i derivati O-solfatati, i deacetilati e i percarbossilati.
- 25) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 24 in cui il derivato è l'estere benzilico dell'acido ialuronico.
- 26) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 24 in cui il derivato è l'estere interno dell'acido ialuronico con una percentuale di esterificazione interna non superiore al 20%.
- 27) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 24 in cui il derivato è l'amide dell'acido ialuronico con una percentuale di amidazione non superiore al 15%.
- 28) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 23 in cui l'acido ialuronico ha un peso molecolare da 200 a 750 kDs.





- 29) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 23 comprendenti matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzata.
- 30) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 23 comprendenti ceramiche biocompatibili e biodegradabili scelte in un gruppo che comprende idrossiapatite e/o calcio fosfato tribasico e/o calcio solfato.
- 31) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 23 comprendenti osso autologo o allologo o d'origine animale.
- 32) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 24-26 in cui i derivati dell'acido ialuronico possono essere lavorati in forma di fibre e/o di microsfere e/o di spugne e/o di granuli e/o essere in forma di gel e/o di polveri e/o di paste.
- 33) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è costituita dall'estere benzilico dell'acido lavorato in forma di spugna contenente al suo interno osso autologo o allologo o d'origine animale.
- 34) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è costituita dall'estere benzilico dell'acido lavorato in forma di spugna contenente al suo interno ceramiche biocompatibili e biodegradabili.
- 35)Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è costituita dall'estere





benzilico dell'acido lavorato in forma di spugna contenente al suo interno matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzata.

- 36) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 32-35 sottoposte a trattamento di rivestimento esterno con acido ialuronico e/o suoi derivati in forma di pellicola e/o spugna.
- 37) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è costituita dall'estere interno dell'acido ialuronico lavorato in forma di spugna contenente al suo interno matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzata e/o osso autologo o allologo o d'origine animale e/o ceramiche biocompatibili e biodegradabili.
- 38) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è costituita da ceramiche biocompatibili e biodegradabili rivestite o inglobate nell'estere interno dell'acido ialuronico.
- 39) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è formata da paste e/o geli costituiti da derivati dell'acido ialuronico contenenti matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzata e/o osso autologo o allologo o d'origine animale e/o ceramiche biocompatibili e biodegradabili.
- 40) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in cui la matrice interna è formata da paste costituite da acido ialuronico e dal suo estere benzilico lavorato in forma di





- fibre in associazione con matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzato.
- 41) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 40 in cui la percentuale di esterificazione dell'acido ialuronico presente nella matrice interna è tra il 50 e il 100%.
- 42) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 41 in cui la percentuale di esterificazione dell'acido ialuronico è del 75%.
- 43) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 40 in cui la percentuale di fibre di estere benzilico presente nella matrice interna è tra il 10 e il 50%.
- 44) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 40 in cui la percentuale di matrice d'osso totalmente o parzialmente demineralizzato presente nella matrice interna è tra il 50 e il 90%.
- 45) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 40 in cui la percentuale di acido ialuronico presente nella matrice interna è tra lo 0,1 e il 40%.
- 46) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 40 in cui la percentuale di acido ialuronico presente nella matrice interna è tra il 5 e il 10%.
- 47) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 40-46 successivamente immerse in polimeri come collagene e/o suoi derivati o acido ialuronico e/o suoi derivati.





- 48) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 40-46 successivamente termofissate o sottoposte a processo di agugliatura.
- 49) Strutture composite multistrato secondo le rivendicazioni 40-46 successivamente cucite con filo di acido ialuronico e/o suoi derivati o di altro polimero biocompatibile e bioriassorbibile.
- 50) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti configurate a forma di sandwich o a forma di sacchetto.
- 51) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti caricate con cellule del midollo osseo.
- 52) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti caricate con cellule mesenchimali autologhe e/o allologhe indifferenziate e/o parzialmente differenziate in osteoblasti.
- 53)Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti caricate con cellule mesenchimali autologhe e/o allologhe completamente differenziate in osteoblasti.
- 54) Strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti contenenti sostanze farmacologicamente e/o biologicamente attive.
- 55)Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 54 in cui le sostanze farmacologicamente attive comprendono



Jako Marina ang Marina

antibiotici, antineoplastici, anti-infiammatori, citochine, vitamine, citotossici, citostatici e antivirali.

- 56) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 54 in cui le sostanze biologicamente attive comprendono fattori trofici, fattori osteoinduttivi, fattori angiogenetici.
- 57) Strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 56 in cui i fattori trofici, i fattori osteoinduttivi e i fattori angiogenetici comprendono BMP, TGF, PDGF, FGF, EGF, IGF e VEGF.
- 58)Uso di strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti in chirurgia ortopedica in generale per la rigenerazione e per la formazione di nuovo tessuto osseo.
- 59)Uso di strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 58 in chirurgia spinale.
- 60)Uso di strutture composite multistrato secondo la rivendicazione 58 in chirurgia ortopedica oncologica.
- 61)Processo per la preparazione di strutture composite multistrato secondo tutte le rivendicazioni precedenti che comprende le seguenti fasi:
 - I Associazione delle fibre costituite da derivato/i dell'acido ialuronico con matrice d'osso parzialmente o totalmente demineralizzato e/o con ceramiche biocompatibili e bioriassobibili e/o con osso autologo o allologo oppure d'origine animale;



Finitio Maun Presidente Fidia Advanced Signolymes S.r.i.

II Accoppiamento o associazione della matrice ottenuta come da punto I con uno o due strati esterni costituiti da fibre dell'estere benzilico dell'acido ialuronico eventualmente associate a polimeri naturali o sintetici lavorate a non tessuto oppure a tessuto oppure in forma di pellicola compatta o forata;

III Fissazione della struttura composita multistrato in toto oppure solo dei bordi esterni con una soluzione di acido ialuronico e/o suoi derivati oppure tramite agugliatura.

Emilio Mauri Presidente

Figia Advanced Biopolymers S.r.i.

